埃博拉病毒疫苗 rVSV-ZEBOV 的研究进展

张杨玲 汪园 张革*[1]

（中山大学药学院，广州，510006）

摘要 埃博拉病毒被列为 A 类病原体，感染后可引起埃博拉出血热，具有高传染率和高致死率。研发安全有效的抗病毒疫苗迫在眉睫。目前正在研发的埃博拉病毒疫苗包括病毒载体疫苗、蛋白疫苗、DNA 疫苗等，其中最有希望的是重组水疱性口炎病毒载体疫苗 rVSV-ZEBOV。该疫苗在预防和治疗埃博拉出血热方面均具有较高的安全性和有效性，有望在 2018 年上市。为了深入了解 rVSV-ZEBOV 疫苗，现主要从制备方法、药理学研究和作用机制等方面对该疫苗进行介绍。

关键词 埃博拉病毒 rVSV-ZEBOV 疫苗 制备方法 药理学研究 作用机制

埃博拉病毒（Ebolavirus, EBOV）属于丝状病毒科，有包膜、不分节段的单股负链 RNA 病毒，包括扎伊尔型（Zaire ebolavirus, ZEBOV）、苏丹型、本迪布焦型、塔伊森林型和莱斯顿型 5 种亚型。该病毒于 1976 年首次被分离，被列为生物安全 4 级的病原体，致病力极强，感染后可引起致死率高达 90%的烈性传染病埃博拉出血热[1]。埃博拉病毒主要的传播途径是体液（血液、分泌物、呕吐物等）接触传播，院内感染在埃博拉出血热的流行中起着重要作用。另外，动物实验表明 EBOV 可通过气溶胶途径传播，患者精液中检测到 EBOV，说明它也可能通过性传播[2]。

2013 年 12 月开始于几内亚，2014 年在西非地区暴发的埃博拉疫情是历史上规模最大、时间最长的一次的埃博拉病毒感染。截至 2016 年 3 月 27 日，此次疫情共计造成 28646 人感染，11323 人死亡[3]。随着埃博拉疫情的迅速蔓延，抗埃博拉病毒的疫苗研发也正在紧锣密鼓地进行。目前开发的埃博拉病毒疫苗主要都是针对引起 2014 年埃博拉疫情的扎伊尔型埃博拉病毒。其类型多样，主要包括可复制病毒载体疫苗、复制缺陷型病毒载体疫苗、亚单位疫苗（如：病毒颗粒样疫苗）、DNA 疫苗、复制缺陷型 EBOV 疫苗和灭活疫苗（见表 1）[3, 4, 5]。

表 1 埃博拉病毒疫苗分类

Table 1 The categories of Ebola virus vaccines

类型	疫苗举例
可复制病毒载体疫苗	重组水泡性口腔炎病毒载体疫苗，如：rVSV-ZEBOV
	重组人副流感病毒 3 型载体疫苗，如：HPIV3-EBOVZ GP
	重组巨细胞病毒载体疫苗
	重组狂犬病毒载体疫苗
复制缺陷型病毒载体疫苗	重组腺病毒载体疫苗，如：ChAd3-EBOVZ、Ad26-ZEBOV、Ad5-EBOV
	改良型痘苗病毒安卡拉株载体疫苗，如：MVA-BN-Filo、MVA-EbolaZ
	委内瑞拉马脑炎病毒复制子疫苗
	库京病毒病毒样颗粒疫苗
亚单位疫苗	病毒样颗粒疫苗：Novavax

*通讯作者、电子信箱：zhangge@mail.sysu.edu.cn

类型	疫苗举例
DNA 疫苗	INO-4201、INO-4202、INO-4212、VRC-EBODNA023-00VP、VRCEBODNA012-00-VP、VRCMARDNA025-00-VP、
复制缺陷型病毒疫苗	rEBOVΔVP30
灭活疫苗	脂质体包裹的经γ射线灭活的 EBO-Z

在众多类型的疫苗中，重组水疱性口炎病毒载体疫苗 rVSV-ZEBOV 是最有效的埃博拉疫苗，它不仅可以用于埃博拉出血热的预防，还可以作为治疗性疫苗在接触 EBOV 后使用[6, 7]。rVSV-ZEBOV 是以水疱性口炎病毒印第安纳株（Vesicular stomatitis virus Indiana serotype, VSIV）为载体，通过反向遗传学技术制备，可以表达 ZEBOV 糖蛋白的，具有复制能力的减毒活疫苗。该疫苗首先由加拿大公共卫生局国家微生物实验室开发，2010 年被授权给纽琳基因公司，2014 年纽琳基因公司又将其授权给默克公司。2005 年~2009 年间，加拿大公共卫生局开展了三项 rVSV-ZEBOV 疫苗的动物实验研究，结果表明 rVSV-ZEBOV 疫苗对非人灵长类动物起到了完全保护。动物实验的成功推动该疫苗进入临床试验，自 2014 年 10 月 I 期临床试验开始，至今已进行至 III 期临床（见表 2）[8]，多项试验结果表明该疫苗对人体有很好的疗效和较高的安全性。在埃博拉病毒病尚无药可医的情况下，rVSV-ZEBOV 疫苗的出现给我们带来了巨大的希望。为了进一步了解该疫苗，本文将从制备方法、药理学研究和作用机制等几个方面对其展开介绍。

表 2 埃博拉疫苗 rVSV-ZEBOV 的研究现状

Table 2 The research status of Ebola virus vaccine: rVSV-ZEBOV

时间	试验分期	试验地点	试验对象	接种方式和剂量	参考文献
2005~2014 年	临床前	——	小鼠、豚鼠、几内亚猪、食蟹猴、恒河猴等	单次免疫；口服给药、鼻腔给药、肌肉注射，暴露前给药、暴露后给药；均表现出较高的保护作用	[15. 16]
2014 年 10 月	临床 I 期	美国 WRAIR	健康志愿者，39 人	单次免疫；肌肉注射；剂量递增（3×10^6 PFU，2×10^7 PFU，1×10^8 PFU）	[17]
		NIAID	健康志愿者，39 人	28 天后加强免疫；肌肉注射；剂量递增（3×10^6 PFU，2×10^7 PFU，1×10^8 PFU）	[17]
2014 年 11 月	临床 I 期	德国	健康志愿者，20 人	单次免疫；肌肉注射；剂量递增（3×10^6 PFU，2×10^7 PFU）	[19]
		加蓬	健康志愿者，100 人	单次免疫；肌肉注射，剂量递增（3×10^5 PFU，3×10^6 PFU，3×10^5 PFU）	[19, 20]
		肯尼亚	健康志愿者，100 人	单次免疫；肌肉注射，剂量递增（3×10^6 PFU，2×10^7 PFU）	[19]
		瑞士	健康志愿者，115 人	单次免疫；肌肉注射，剂量递增（1×10^7 PFU，5×10^7 PFU，3×10^5 PFU）	[19, 20]
2015 年 3 月	临床 II 期	几内亚	前线医疗工作者，800~1200 人	试点阶段；单次免疫（2×10^7 PFU）；肌肉注射	[21]
2015 年 4 月	临床 III 期	几内亚	病毒暴露者，约 10000 人	环围接种试验；单次免疫（2×10^7 PFU）；肌肉注射	[21, 22]
2015 年 4 月	临床 II/III 期	塞拉利昂	超过 8650 人	阶梯试验；单次免疫（2×10^7 PFU）；肌肉注射	[30]

1 制备方法

1.1 EBOV 和 VSV 的基因结构

EBOV 为单股负链 RNA 病毒，基因组全长 19 kb，包括 7 个基因，共编码 9 个蛋白质。其基因顺序为 3’-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5’（如图 1）[9]，分别编码核蛋白（NP）、聚合酶辅因子（VP35）、基质蛋白（VP40）、糖蛋白（GP，包括 GP1，GP2 和 sGP）、结构蛋白（VP30）、小基质蛋白（VP24）、RNA 依赖的 RNA 聚合酶（L）。其中，NP、VP35、VP30、L 为病毒的结构蛋白，与负链基因组 RNA 组成核衣壳；VP40 和 VP24 分布于基质空间；而 GP 是 EBOV 唯一的表面蛋白，在包膜表面形成三刺突结构，可与病毒靶细胞表面相应受体结合，介导膜融合，并作为抗原诱导宿主细胞产生抗体，因此可以作为抗病毒疫苗和药物的靶标[9]。水疱性口炎病毒（Vesicular stomatitis virus,VSV）是弹状病毒科，有包膜、不分节段的单股负链 RNA 病毒，其基因组共编码核蛋白（N）、磷蛋白（P）、基质蛋白（M）、糖蛋白（GP）和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶（L）5 个蛋白[10]。

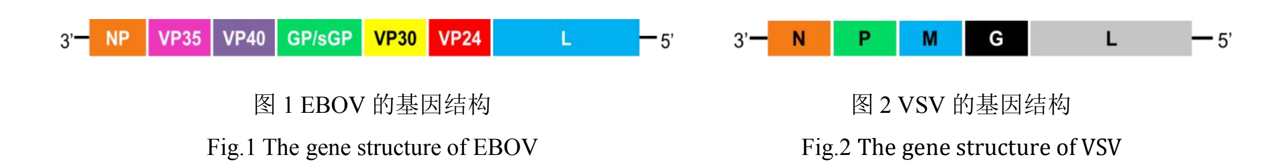


图 1 EBOV 的基因结构

Fig.1 The gene structure of EBOV

图 2 VSV 的基因结构

Fig.2 The gene structure of VSV

1.2 rVSV-ZEBOV 的制备

rVSV-ZEBOV 疫苗采用反向遗传学技术制备，将病毒载体 VSIV 的 GP 基因替换成 ZEBOV 的 GP 基因，经质粒转染入细胞表达后，获得含有 ZEBOV-GP 的病毒颗粒，即成为减毒活疫苗。具体制备过程如下：

该疫苗使用的 VSV 系统由耶鲁大学的 Rose 等[11]提供，此 rVSV 载体是将 VSV 的 4 个 cDNA 片段克隆到 pBluescriptsk(+)质粒里制备得到，再由两个互补的寡核苷酸片段引入 XhoI—NheI 位点用于插入外源基因[12]，在 5’端引物引入的噬菌体 T7 RNA 聚合酶启动子的控制下表达。

然后，通过两个限制性内切酶 XhoI 和 NheI 切除 VSV 开放阅读框（ORF）中的 GP 基因，再用同样的内切酶将 ZEBOV 的 GP 基因插入到该位点（如图 3）[13]。这一步则将 VSV 的 GP 基因替换为了 ZEBOV 的 GP 基因,不仅可获得表达 ZEBOV 糖蛋白的重组病毒颗粒，而且去掉了 VSV 的神经毒性因子 GP，降低了它的复制能力，可获得减毒疫苗。

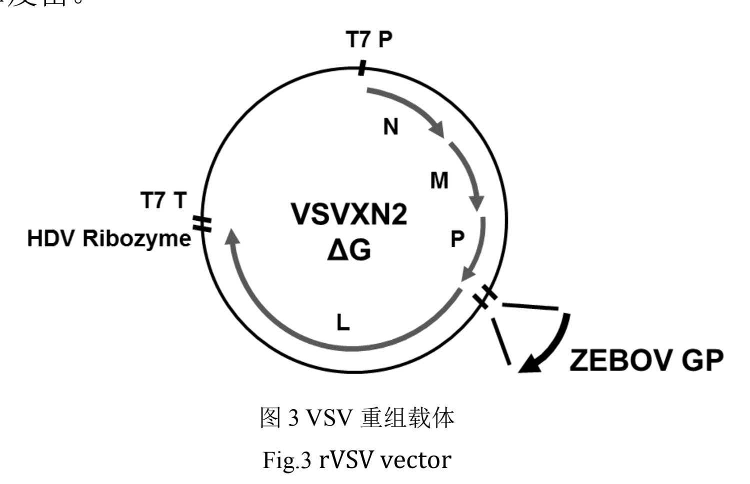


图 3 VSV 重组载体

Fig.3 rVSV vector

接下来，将重组质粒 rVSV-ZEBOV-GP 以及分别含有 VSV-N、VSV-P、VSV-L

和 T7 RNA 聚合酶基因的重组质粒转染到 VeroE 6 和 293T 细胞中表达基因产物，共培养 24~72 小时，重组病毒经过转录、翻译、基因组复制，最终组装为完整的病毒颗粒[14]。成熟的重组病毒颗粒 rVSV-ZEBOV-GP 出芽分泌至细胞外，离心收集上清液即可获得表达 ZEBOV 表面糖蛋白的减毒活疫苗（如图 4）。

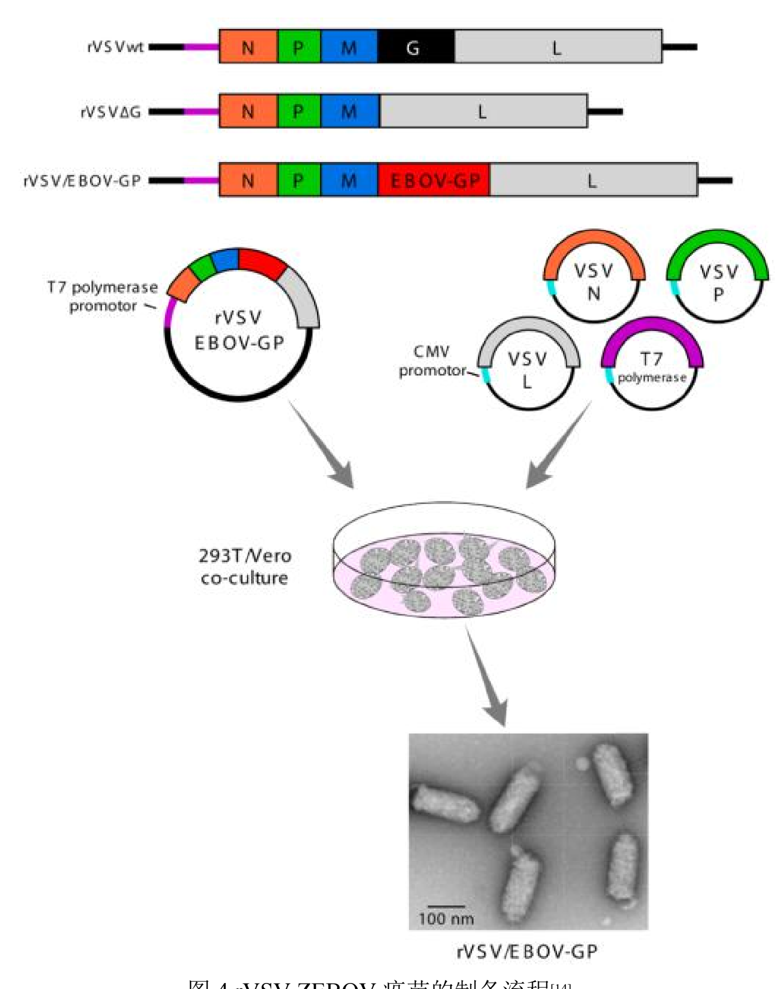


图 4 rVSV-ZEBOV 疫苗的制备流程[14]

Fig.4 The preparation process of rVSV-ZEBOV[14]

2 药理学研究

2.1 临床前研究

rVSV-ZEBOV 疫苗自开发以来，在不同的啮齿类和非人灵长类动物模型上进行了多项研究。其中 Jones 等[15]采用食蟹猴模型进行实验，该疫苗免疫动物 28 天后用 ZEBOV 攻毒。结果表明 rVSV-ZEBOV 疫苗在食蟹猴体内诱导了体液免疫和明显的细胞免疫反应，实现了完全保护，并且没有发现载体脱落和病毒复制的现象，也未出现发热等不良反应[15]。2007 年，Feldmann 等[6]通过小鼠、几内亚猪及恒河猴三种动物模型研究了 rVSV-ZEBOV 疫苗的暴露后治疗效果，发现小鼠和几内亚猪被 ZEBOV 攻毒 24 小时后进行免疫接种可分别获得 100%和 50%的保护；而恒河猴被攻毒 20-30 分钟内进行免疫接种则可获得 4/8 的保护。前期的动物实验均采用单次肌肉注射的方式接种疫苗，Jones 等在 2009 年又分别采用鼻内给药、口服给药和肌肉注射三种方式进行实验，结果显示三种接种方式均可完全保护食蟹猴免受

ZEBOV 的感染[16]，且黏膜接种效果可能更优于肌肉注射，这就为后期研发更有效、更稳定 rVSV-ZEBOV 疫苗新剂型提供了理论依据。

2.2 临床研究

由于大量临床前实验数据证实了 rVSV-ZEBOV 疫苗在动物体内的有效性和安全性，2014 年 10 月，针对该疫苗的两项 I 期临床试验随即在美国开展。通过这两项 I 期临床研究，首次验证了 rVSV-ZEBOV 疫苗在人体的安全性和免疫原性。单次肌肉注射接种后 6 天左右即可产生免疫应答，28 天后疫苗诱导的免疫反应达到峰值，180 天后仍能检测到几何平均滴度的 ZEBOV-GP 特异性抗体；双剂量给药结果表明二次免疫可以加强抗体反应[17]。该疫苗应用于非人灵长类动物时曾出现了一些不良反应，此次临床试验中也观察到了一些比较温和的不良反应，主要包括注射部位疼痛、疲劳感、肌痛、头痛等，一般可自行消失或给予解热镇痛药可缓解，全部受试者出现瞬时性的病毒血症[17, 18]。

通过临床 I 期、II 期研究，rVSV-ZEBOV 疫苗免疫原性和安全性得到了肯定[17-20]，而 2015 年 4 月开展的环围接种试验则进一步验证了它的临床疗效。通过不设盲、集群-随机的环围接种试验，发现该疫苗在受试人群中有效性达 100%，但还是不同程度地出现了头痛（25.4%）、疲劳感（18.9%）和肌肉痛（13.1%）常见副作用，另外还出现了 80 例严重的不良反应，经治疗后恢复并不留后遗症[21, 22]。

2.3 改良疫苗

虽然 rVSV-ZEBOV 疫苗显示出非常高的临床疗效，但在安全性方面还需进一步验证和改进。因此，科学家们对 rVSV-ZEBOV 疫苗做了进一步的改造，开发进一步减毒的基于 rVSV 载体的埃博拉病毒疫苗 rVSVN1CT1GP3（N1）和 rVSVN4CT1GP1（N4）（如图 5）[23, 24]。与第一代 rVSV-ZEBOV 疫苗相比，N1 的改变主要在于将 ZEBOV-GP 基因和 M 基因的位置互换，并将 VSIV 糖蛋白的细胞质尾巴由 29 个氨基酸缩短至 1 个氨基酸后的基因序列（G_{IN}CT1）加在 L 基因后面。而 N4 则是通过将 ZEBOV-GP 基因与 N 基因位置互换，并把 G_{IN}CT1 基因加在 L 基因之前得到。Mire 等通过动物实验发现，改造后的两个疫苗单次免疫食蟹猴可获得完全保护，并且与疫苗有关的病毒血症比第一代 rVSV-ZEBOV 疫苗降低了 10 倍[24]，这就有利于提高该疫苗的安全性。

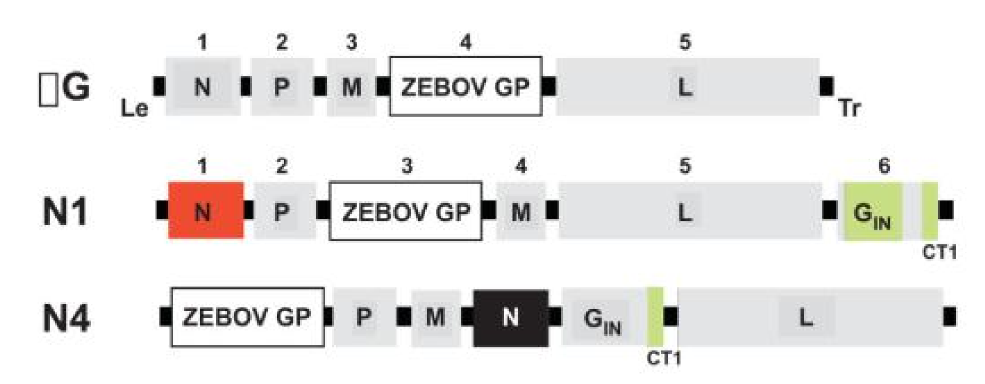


图 5 基于 VSV 载体的进一步减毒疫苗改造[24]

Fig.5 The further attenuated modifications of vaccine based on VSV vector[24]

3 作用机制

由于 EBOV 的致病机制尚未完全阐明，相关疫苗的抗病毒机制研究也进展缓

慢。就 Mari 等[25, 26]的研究结果分析，抗体在 rVSV-ZEBOV-GP 介导的保护作用中必不可少，而细胞免疫在该过程中的作用至今尚无定论。2013 年 Mari 等[25]用食蟹猴动物模型研究了体液免疫和细胞免疫在 rVSV-ZEBOV 疫苗介导的保护作用中的角色。该实验分为 5 个组：rVSV-MARV（阴性对照组）、rVSV-ZEBOV（阳性对照组）、rVSV-ZEBOV 和缺失 $CD4^+T$ 细胞（CD4 缺失组）、rVSV-ZEBOV 和缺失 $CD8^+T$ 细胞（CD8 缺失组）、rVSV-ZEBOV 和缺失 $CD20^+T$ 细胞（CD20 缺失组）。相关 T 细胞和 B 细胞的缺失在疫苗接种后进行，发现除了 CD4 缺失组和阴性对照组，其余 3 组的动物在 ZEBOV 攻毒后均产生了 ZEBOV-GP 的特异性抗体，说明(1)$CD4^+T$ 细胞在 B 细胞的增殖和抗体的产生过程中起着重要作用，是影响 rVSV-ZEBOV 疫苗介导的保护作用的关键因素;(2)CD20 缺失组并不能完全减少 B 细胞;(3)$CD8^+T$ 细胞正在该过程中作用甚微。另外，为了进一步验证抗体在疫苗保护过程中的重要性，Mari 等还增加了一组攻毒后缺失 $CD4^+T$ 细胞的实验，发现该组动物在 ZEBOV 攻毒后并未出现疾病症状，指出 $CD4^+T$ 细胞免疫在疫苗保护过程中作用较小，而抗体反应是 rVSV-ZEBOV 疫苗介导的保护作用中极为重要的一环。

而就在 2017 年 3 月，该实验室又通过转录组分析发现之前未能正确评估 $CD8^+T$ 细胞在 rVSV-ZEBOV 疫苗介导的保护中的作用[25]。该实验结果表明，（1）接种 rVSV-ZEBOV 疫苗后，机体将发生基因表达的变化，而这些基因均与抗病毒免疫和 B 细胞增殖密切相关；（2）$CD8^+T$ 细胞参与了 rVSV-ZEBOV 疫苗介导的保护；（3）虽然基因表达发生了变化，但机体却通过限制转录来应对 ZEBOV 的感染。

除了对抗体反应的研究，科学家们还通过对 T 细胞和细胞因子谱的研究尝试进一步解释 rVSV-ZEBOV 疫苗的抗病毒机制[27, 28]，这些研究都促进了人们对 rVSV-ZEBOV 疫苗抗病毒机制的理解。

4 展望

自埃博拉病毒发现以来，人们对它的研究从未停止，rVSV-ZEBOV 疫苗的出现无疑给深受 EBOV 迫害的人们带来了巨大的福音。rVSV-ZEBOV 疫苗是目前疗效最好，并且可以用于暴露后治疗的埃博拉疫苗，且可通过黏膜免疫，不受预存免疫的影响[29]。虽然该疫苗的安全性还需进一步验证，并且需要冷链系统储运以保证其稳定性，但随着进一步减毒疫苗的出现和黏膜免疫的成功，这些问题有望在不久的将来得以解决。在接下来的工作中，我们需要进一步验证 rVSV-ZEBOV 进一步减毒疫苗的安全性和疗效，并尝试黏膜给药途径，进行 rVSV-ZEBOV 疫苗的冻干剂等稳定性更高的新剂型研究，使该疫苗能更加安全、高效地应用于埃博拉疫情的防控。

致谢 本项目受中山大学 2017 年质量工程项目品牌专业建设项目支持。

参考文献

[1] Reynolds P, Marzi A. Ebola and Marburg virus vaccines. Virus Genes, 2017, 53(4): 501-515.

[2] 许黎黎，张连峰. 埃博拉出血热及埃博拉病毒的研究进展. 中国比较医学杂志，2011，21(1): 70-74.
Xu L， Zhang L. Progress on Ebola hemorrhagic fever and Ebola viruses. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2011, 21(1): 70-74.

[3] Wang Y, Li J, Hu Y, et al. Ebola vaccines in clinical trial: The promising candidates. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2017, 13(1): 153-168.

[4] Martins KA, Jahrling PB, Bavari S, et al. Ebola virus disease candidate vaccines under evaluation in clinical trials. Expert Review of Vaccines, 2016, 15(9): 1101-1112.

[5] Rao M, Bray M, Alving C R, et al. Induction of Immune Responses in Mice and Monkeys to Ebola Virus after

Immunization with Liposome-Encapsulated Irradiated Ebola Virus: Protection in Mice Requires CD4+ T Cells. Journal of Virology, 2002, 76(18): 9176.

[6] Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. PLoS Pathogens, 2007, 3(1): e2.

[7] Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: a case-series of health-care workers. The Lancet Infectious Diseases, 2015, 15(11): 1300-1304.

[8] WHO. Table of vaccine clinical trials. 2016. http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola _vaccine_ clinical trials/en/ (accessed October 14, 2016.).

[9] Rivera A, Messaoudi I. Molecular mechanisms of Ebola pathogenesis. Journal of Leukocyte Biology, 2016, 100(5): 889-904.

[10] Geisbert TW, Feldmann H. Recombinant vesicular stomatitis virus–based vaccines against Ebola and Marburg virus infections. The Journal of Infectious Diseases, 2011, 204(Suppl-3): S1075-1081.

[11] Lawson ND, Stillman EA, Whitt MA, et al. Recombinant vesicular stomatitis viruses from DNA. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1995, 92(10): 4477-4481.

[12] Schnell MJ, Buonocore L, Whitt MA, et al. The minimal conserved transcription stop-start signal promotes stable expression of a foreign gene in vesicular stomatitis virus. Journal of Virology, 1996, 70(4): 2318-2323.

[13] Garbutt M, Liebscher R, Wahl-Jensen V, et al. Properties of replication-competent vesicular stomatitis virus vectors expressing glycoproteins of filoviruses and arenaviruses. Journal of Virology, 2004, 78(10): 5458-5465.

[14] Marzi A, Feldmann H, Geisbert T W, et al. Vesicular Stomatitis Virus-Based Vaccines for Prophylaxis and Treatment of Filovirus Infections. Journal of Bioterrorism & Biodefense, 2011, S1(4): 2157-2526-S1-004.

[15] Jones S M, Feldmann H, Ströher U, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. Nature Medicine, 2005, 11(7): 786-790.

[16] Qiu X, Fernando L, Alimonti J B, et al. Mucosal immunization of cynomolgus macaques with the VSVDeltaG/ZEBOVGP vaccine stimulates strong Ebola GP-specific immune responses. PLoS One, 2009, 4(5): e5547.

[17] Regules J A, Beigel J H, Paolino K M, et al. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. New England Journal of Medicine, 2017, 376(4): 330-341.

[18] Shuchman M. Ebola vaccine trial in west Africa faces criticism. Lancet, 2015, 385(9981): 1933-1934.

[19] Agnandji S T, Huttner A, Zinser M E, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe-Preliminary Report. New England Journal of Medicine, 2016, 374(17): 1647-1660.

[20] Medaglini D, Harandi A M, Ottenhoff T H, et al. Ebola vaccine R&D: Filling the knowledge gaps. Science Translational Medicine, 2015, 7(317): 317ps24-317ps24.

[21] Henao-Restrepo A M, Longini I M, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. Lancet, 2015, 386(9996): 857-866.

[22] Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet, 2016, 389(10068): 505–18.

[23] Mire C E, Matassov D, Geisbert J B, et al. Single-dose attenuated Vesiculovax vaccines protect primates against Ebola Makona virus. Nature, 2015, 520(7549): 688-691.

[24] Clarke D K, Nasar F, Lee M, et al. Synergistic Attenuation of Vesicular Stomatitis Virus by Combination of Specific G Gene Truncations and N Gene Translocations. Journal of Virology, 2007, 81(4):2056-2064.

[25] Marzi A, Engelmann F, Feldmann F, et al. Antibodies are necessary for rVSV/ZEBOV-GP–mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. Proceedings of the National Academy of Sciences of

the United States of America, 2013, 110(5): 1893-1898.

[26] Menicucci A R, Sureshchandra S, Marzi A, et al. Transcriptomic analysis reveals a previously unknown role for CD8+T-cells in rVSV-EBOV mediated protection. Scientific Reports, 2017, 7(1): 919.

[27] Farooq F, Beck K, Paolino KM, et al. Circulating follicular T helper cells and cytokine profle in humans following vaccination with the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. Scientific Reports, 2016, 6: 27944.

[28] Dahlke C, Kasonta R, Lunemann S, et al. Dose-dependent T-cell Dynamics and Cytokine Cascade Following rVSV-ZEBOV Immunization. Ebiomedicine, 2017, 19:107-118.

[29] 杨利敏,李晶,高福,刘文军. 埃博拉病毒疫苗研究进展. 生物工程学报, 2015, 31(1): 1-23.
Yang L, Li J, Gao G F, et al. Overview of Ebola virus vaccine. Chinese Journal of Biotechnology, 2015, 31(1): 1-23.

[30] Widdowson M A, Schrag S J, Carter R J, et al. Implementing an Ebola Vaccine Study—Sierra Leone. Mmwr Supplements, 2016, 65(3): 98.

Advances in Research on EbolaVirus Vaccine: rVSV-ZEBOV

ZHANG Yang-ling, WANG Yuan, ZHANG Ge

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract Ebola viruses are the causative agents of Ebola hemorrhagic fever with high infection rates and high fatality rates, which were classified as category A pathogens. A safe and effective vaccine against Ebola virus infection is urgently needed. Currently, the Ebola virus vaccine candidates under study include viral vectors vaccines, protein vaccines and DNA vaccines. Among them, the most promising vaccine candidate is the recombinant vesicular stomatitis viral vector-based vaccine: rVSV-ZEBOV. The vaccine is safe and effective in prevention and treatment Ebola hemorrhagic fever. It is expected to be available in 2018. In order to gain an in-depth understanding of rVSV-ZEBOV vaccine, the preparation, pharmacological studies, and mechanism of action of rVSV-ZEBOV vaccine are focused on.

Key words Ebola virus rVSV-ZEBOV Preparation Pharmacological studies Mechanism